

Dissertação – Artigo tipo *Case Report*

Mestrado Integrado em Medicina

**SCHWANNOMA MELANOCÍTICO:
UMA ENTIDADE RARA E MULTIFACETADA**

David Campos Correia

Orientador

Dra. Isabel Maria Abrantes Figueiredo Gonçalves Novais

Co-orientador

Dr. Miguel Faria Simões Ferreira

Porto 2014

Agradecimentos

À Dra. Isabel Novais, pela sua incansável dedicação e disponibilidade e pela sua capacidade de contornar o que por vezes pareceu incontornável;

Ao Dr. Miguel Ferreira, pela preciosa ajuda e paciência na estruturação e desenvolvimento deste trabalho;

À Dra. Francisca Costa pela ajuda imprescindível.

Resumo

O autor apresenta um caso de um schwannoma melanocítico intramedular num homem de 79 anos de idade com antecedentes de múltiplas exérese cirúrgicas de nódulos subcutâneos nos últimos 30 anos, inicialmente subjacentes a um nevo congénito dorsal gigante e posteriormente da face interna da coxa. As histologias revelam resultados discordantes, incluindo metástase de melanoma, sarcoma de células claras e neurocristoma (células schwannicas, sem atipia, com pigmento melânico). De facto, a *falsa metástase de melanoma, falso sarcoma de células claras e pseudomelanoma* correspondem muitas vezes a schwannomas melanocíticos mascarados pelas suas características anatomopatológicas semelhantes aos demais. Os schwannomas são neoplasias benignas da bainha dos nervos periféricos com origem na crista neural e de crescimento lento, constituídas por células de Schwann neoplásicas diferenciadas. Tanto a localização intramedular como o seu componente melânico fazem do schwannoma melanocítico um tumor extremamente raro. Neste *case report* será discutida a versatilidade da sua apresentação clínica e as dificuldades em torno do diagnóstico diferencial e definitivo, com referencia às suas características imagiológicas e histológicas. Serão ainda expostas as teorias acerca da origem destes tumores e recomendações atuais de tratamento e seguimento clínico.

Palavras-chave: intramedular, melanoma, schwannoma, schwannoma melanocítico, neoplasias da bainha dos nervos periféricos, nevo congénito

Abstract

The author presents a case of a spinal melanotic schwannoma in a 70-year-old man with a history of multiple surgical excisions of subcutaneous nodules over the last 30 years that initially arose in a congenital giant dorsal nevus and later in the medial side of the thigh. Pathology results were inconsistent and included metastatic melanoma, clear cell sarcoma and neurocristoma (Schwann cells, without atipia, with melanotic pigment). In reality, *false melanoma metastasis*, *false clear cell sarcoma* or *pseudomelanomas* often correspond to melanotic schwannomas disguised by their similar anatomic and pathological features to the latter. Schwannomas are slow-growing benign peripheral nerve sheath tumours that originate from the neural crest, composed by differentiated neoplastic Schwann cells. Both its intramedullary location and its melanotic component make it extremely rare. In this case report, both the versatility of its presentation and the difficulty surrounding its differential and definitive diagnosis will be discussed, with allusion to clues in its radiographic identification and pathological features. Theories as to the origin of these tumours and current clinical follow-up recommendations will also be reviewed.

Key-words: intramedullary, melanoma, schwannoma, melanotic schwannoma, peripheral nerve sheath tumours, congenital nevus

Lista de abreviaturas*

CK - citoqueratinas

CHP-HSA – Centro Hospitalar do Porto - Hospital de Santo António

EMA – antigénio de membrana epitelial

EMG – eletromiografia

GFAP – proteína glial fibrilar ácida

HBP – hiperplasia benigna da próstata

HMB-45 – human melanoma black-45

LCR – líquido cefalorraquidiano

LOE – lesão ocupadora de espaço

MM – melanoma maligno

RCP – reflexos cutâneo-plantares

RM – ressonância magnética

ROT – reflexos osteotendinosos

RT - radioterapia

SM – schwannoma melanocítico

SMI – schwannoma melanocítico intramedular

SMNP – schwannoma melanocítico não psamomatoso

SMP – schwannoma melanocítico psamomatoso

SNC – sistema nervoso central

SU – serviço de urgência

TC – tomografia computadorizada

TC-CE - tomografia computadorizada crânio-encefálica

**Por ordem alfabética*

Introdução

Os schwannomas são neoplasias benignas, encapsuladas e de crescimento lento constituídas por células de Schwann neoplásicas diferenciadas⁽¹⁾.

O schwannoma melanocítico (SM) é uma variante rara de schwannoma⁽²⁾, correspondendo a menos de 1% dos tumores primários das bainhas dos nervos periféricos⁽³⁾. Identificado como uma entidade distinta em 1932 por Millar⁽⁴⁾, foram até à data descritos na literatura apenas cerca de 80 casos ⁽⁵⁾.

Os SM estão descritos como neoplasias de características intermédias entre o schwannoma e o melanoma maligno⁽⁶⁾.

Como ambos os melanócitos e as células de Schwann derivam da neuroectoderme, existem várias teorias para a etiologia do SM, incluindo a transformação melanomatosa de células de Schwann neoplásicas, fagocitose de melanina pelas células de Schwann e a presença simultânea de duas populações neoplásicas distintas, melanócitos em proliferação e células de Schwann^(7,8).

Constituídos por células com ultraestrutura e imunofenótipo de células de Schwann⁽⁹⁾ mas contendo melanossomas em diferentes estadios de diferenciação^(10,2), os SM ocorrem caracteristicamente em pacientes uma década mais novos do que aqueles com outros tipos de schwannomas. Apresentam um pico de prevalência na quarta década de vida e não manifestam predominância de género.

Cerca de metade destes tumores surge em proximidade com o eixo neural, associados às raízes nervosas espinais, nervos cranianos ou à cadeia simpática paraespinal^(3,11). A outra metade ocorre numa ampla variedade de locais, incluindo o trato gastrointestinal, tecidos moles, pele, coração e fígado^(2,12,13,14,15).

Embora se acreditasse que a grande maioria destas lesões fossem benignas e indolentes⁽¹⁶⁾, estudos recentes revelaram que o seu prognóstico é imprevisível e que a metastização pode ocorrer na ausência de características evidentes de malignidade⁽¹⁷⁾. De facto, 10-25% dos casos descritos até à data desenvolveram metástases⁽¹⁵⁾, particularmente nos casos de extensão ao eixo neural.

Caso Clínico

M.S.A.F, sexo masculino, 79 anos, reformado de bancário, autónomo, praticante de desporto.

Antecedentes pessoais de dislipidémia e HBP medicadas e controladas e de um nevo gigante congénito dorsal direito de cerca de 20x30cm.

Em 1985, aos 49 anos de idade, foi identificado um nódulo subcutâneo na região dorsal direita, no limite mais caudal do nevo congénito.

Este nódulo foi removido cirurgicamente com o resultado histológico publicado de **melanoma nodular**. Foi decidido e realizado o alargamento da margem de ressecção e plastia cutânea com enxerto de pele colhido da coxa direita. Não foi realizada mais nenhuma medida terapêutica.

Após 3 anos, perante a sobrevida constatada, foi solicitada uma revisão das lâminas histológicas, para confirmação do diagnóstico. Foram consideradas as hipóteses diagnósticas de **metástase ganglionar de melanoma vs. melanoma primário**. Perante este resultado, não foi tomada qualquer outra atitude terapêutica.

Não apresentou mais nenhum sinal de doença até 2000, altura em que foi detetado pelo doente um novo nódulo, localizado cranialmente ao local de exérese prévio, também subjacente ao nevo congénito da região dorsal direita. Esta lesão manteve características inalteráveis ao longo de 2 anos não causando qualquer tipo de sintomas. Em Janeiro de 2002 decidiu fazer a exérese desta lesão. O exame anatomopatológico revelou melanoma nível de Clark V.

Após este diagnóstico decidiu passar a ser seguido no CHP-HSA, no serviço de Cirurgia Geral. Face à sobrevida aumentada em relação à expectável para o diagnóstico efetuado, foi decidido ser reinvestigado.

Foram realizadas TC toracoabdominopélvica e cintilograma ósseo, que excluíram sinais de doença disseminada. Foram efetuadas biópsias incisionais em 3 locais distintos da mancha melânica, que não revelaram qualquer alteração compatível com melanoma. Foi também feita a revisão das lâminas anteriores nunca sendo detetadas alterações compatíveis com melanoma.

Em virtude destas informações, foi programada a exérese total faseada da mancha melânica e realizadas exéreses cirúrgicas em 15/11/2002, 16/04/03 e 25/10/05. O exame histológico das várias peças cirúrgicas mostrou “truncos nervosos de espessura variável constituindo nódulos com anomalias morfológicas e arquiteturais sem características de malignidade, acompanhadas de deposição de pigmento melânico (*imagem 1*), integráveis no diagnóstico de **neurocristoma**, que se situam aquém da epiderme”. A histologia da fáscia muscular subjacente à pele e tecido celular subcutâneo excisado revelou “nódulos constituídos por células schwannicas, sem atipia, com pigmento melânico, aspeto integrável no diagnóstico de **neurocristoma**”. Este resultado foi sobreponível ao das biópsias incisionais e da revisão de lâminas efetuada antes do início do tratamento definitivo.

Foi discutida a relevância de um exame das peças histológicas por microscopia eletrónica, que por motivos institucionais não chegou a ser efetuada.

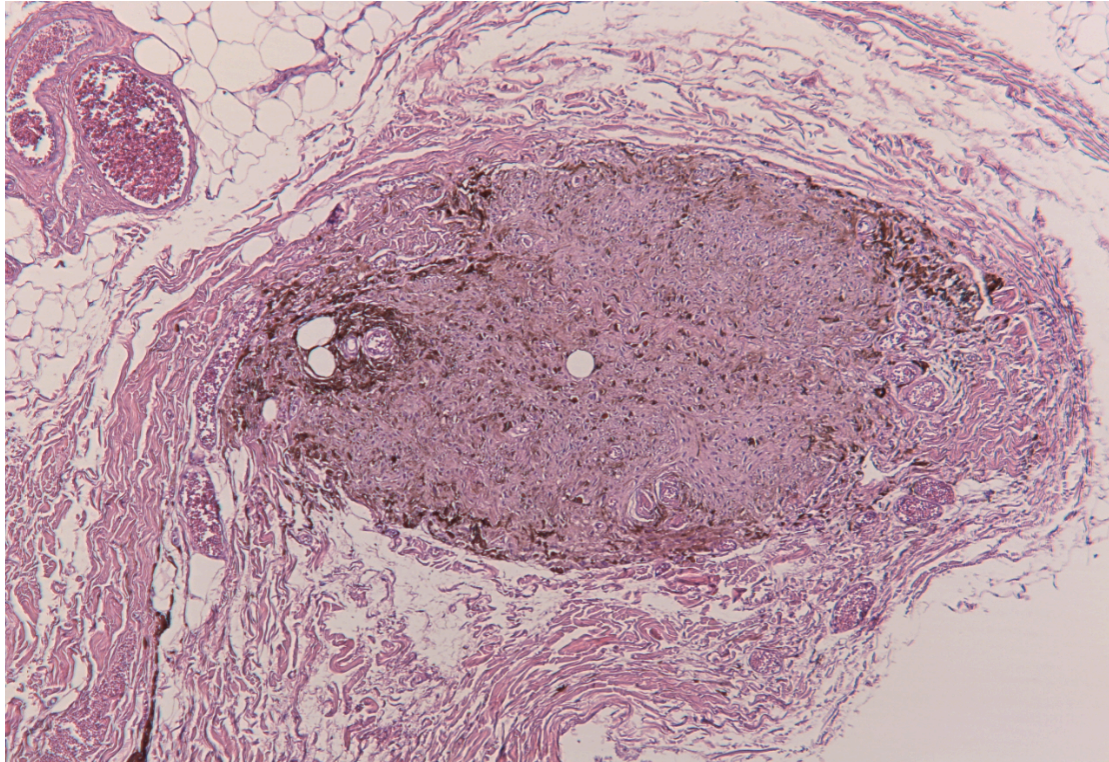


Imagem 1. Tronco nervoso com ligeira hiperpigmentação da camada basal

O doente manteve-se em vigilância clínica regular para despiste de recidiva ou aparecimento de novas lesões.

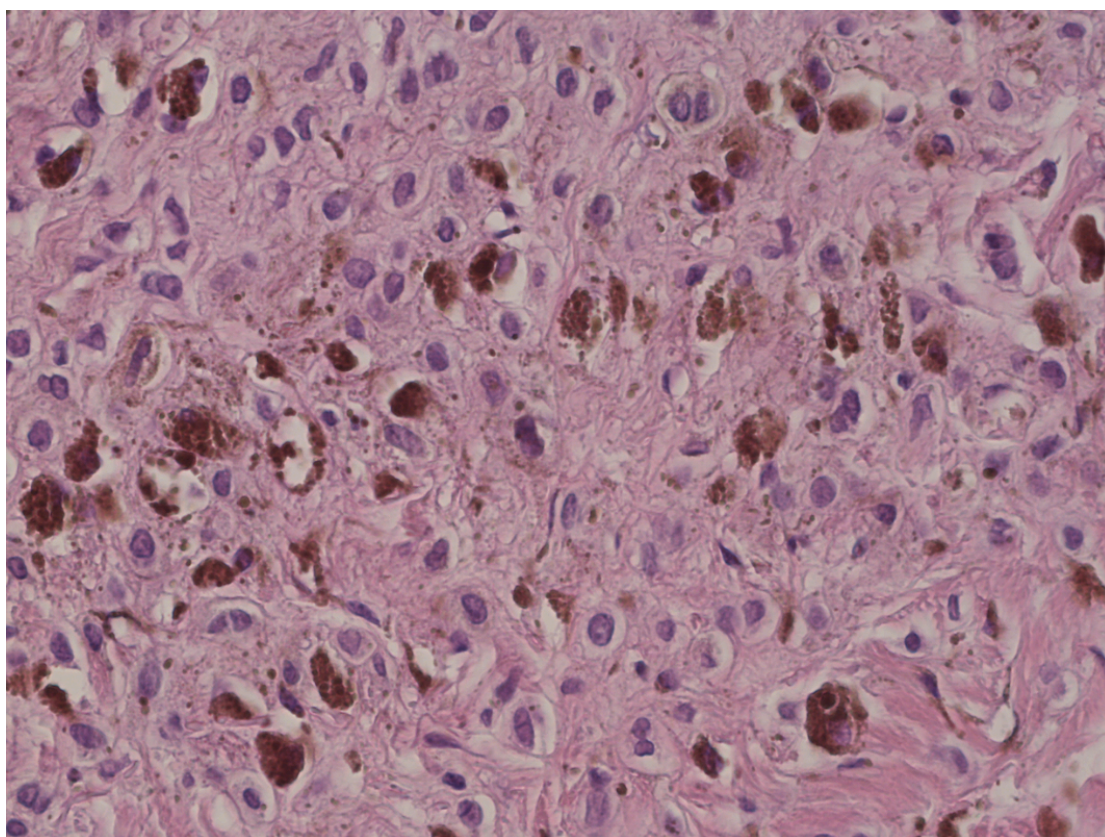


Imagem 2. Células schwannicas e pigmentação melânica (*Hematoxilina e eosina x400*)

Em 2009, foi detetada e biopsada uma tumefação na face lateral interna da coxa esquerda, na dependência do músculo gracilis, com 10cm de maior diâmetro, cuja histologia revelou “esfregaços muito ricos em células neoplásicas, epitelioides, com nucléolo proeminente e citoplasma eosinófilo e denso e positividade das células neoplásicas para a proteína S100 (*imagem 3*), mas negatividade para marcadores musculares e epiteliais e HMB-45”, resultando num diagnóstico provável de **metástase de melanoma** e alternativo de **sarcoma de células claras** (também conhecido por melanoma das partes moles) de alto grau de malignidade.

O doente foi submetido a tratamento cirúrgico com exérese alargada da lesão, com ressecção parcial do músculo gracilis. Foi decidido fazer radioterapia pós-operatória.

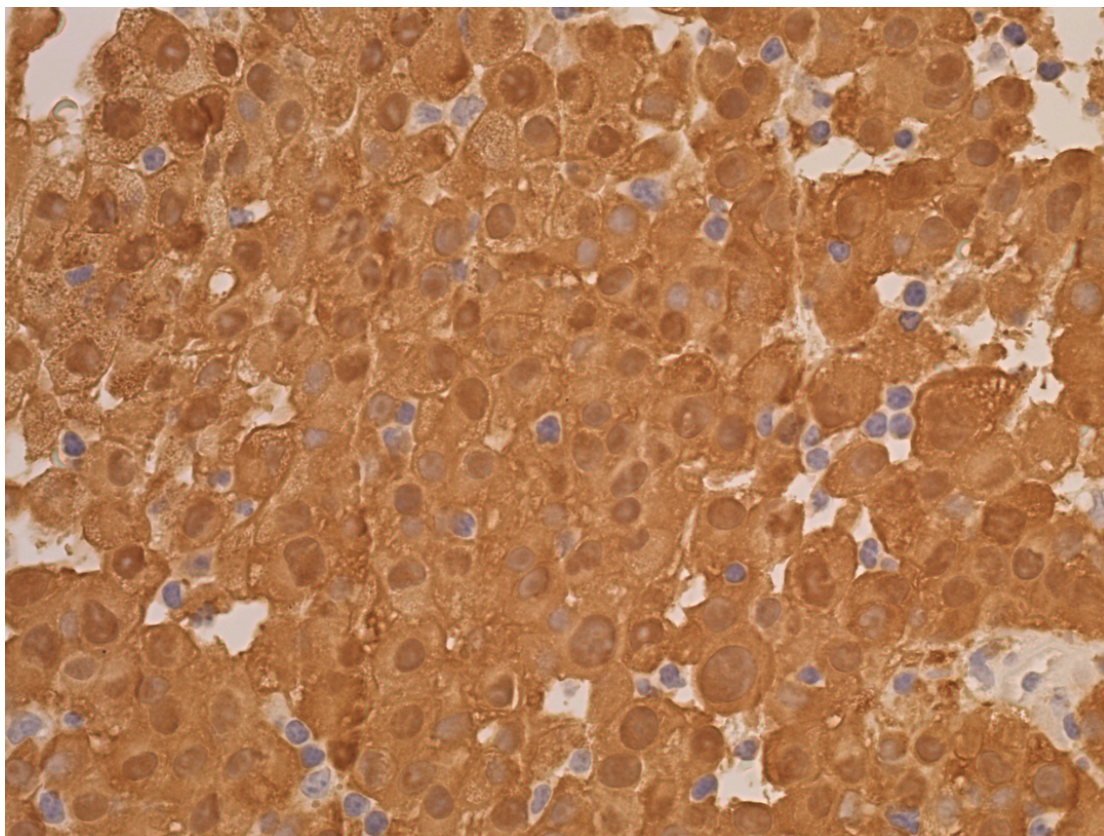


Imagem 3. A coloração imunohistoquímica foi positiva para S100 (x400)

Não voltou a ter sinais clínicos de evolução da doença até Janeiro de 2012, altura em que terá surgido um quadro de episódios recorrentes de dor gemelar bilateral de predomínio esquerdo, e em Maio uma sensação de “falta de força na marcha e pés encortiçados”. Em 5/08/2012 decidiu recorrer ao CHP-HSA por agravamento destes sintomas.

Ao exame neurológico foi objetivado um discreto déficit na flexão do joelho esquerdo, ROT aquiliano esquerdo ausente e restantes dos membros inferiores diminuídos (sequelar à cirurgia prévia da coxa), RCPs indiferentes bilateralmente, hipoestesia esquerda na face posterior da coxa e perna e bordo lateral do pé (dermatomo S1 esquerdo) e marcha normal mas discretamente claudicante à esquerda em pontas, achados clinicamente sugestivos de radiculopatia S1 esquerda.

Foi investigado com RM lombo-sagrada que revelou "lesão ocupando espaço intramedular, centrada ao cone medular, ovalar, regular, de 2,2cm de maior diâmetro cranio-caudal, isointensa em T1 (*Imagens 4 e 6*) e T2 (*Imagem 5*), captante de contraste homogeneamente e hipersinal em T2 da medula dorsal que corresponde à dilatação do canal do epêndima e a edema vasogénico condicionado pela lesão acima descrita".

A EMG efetuada revelou-se inconclusiva.

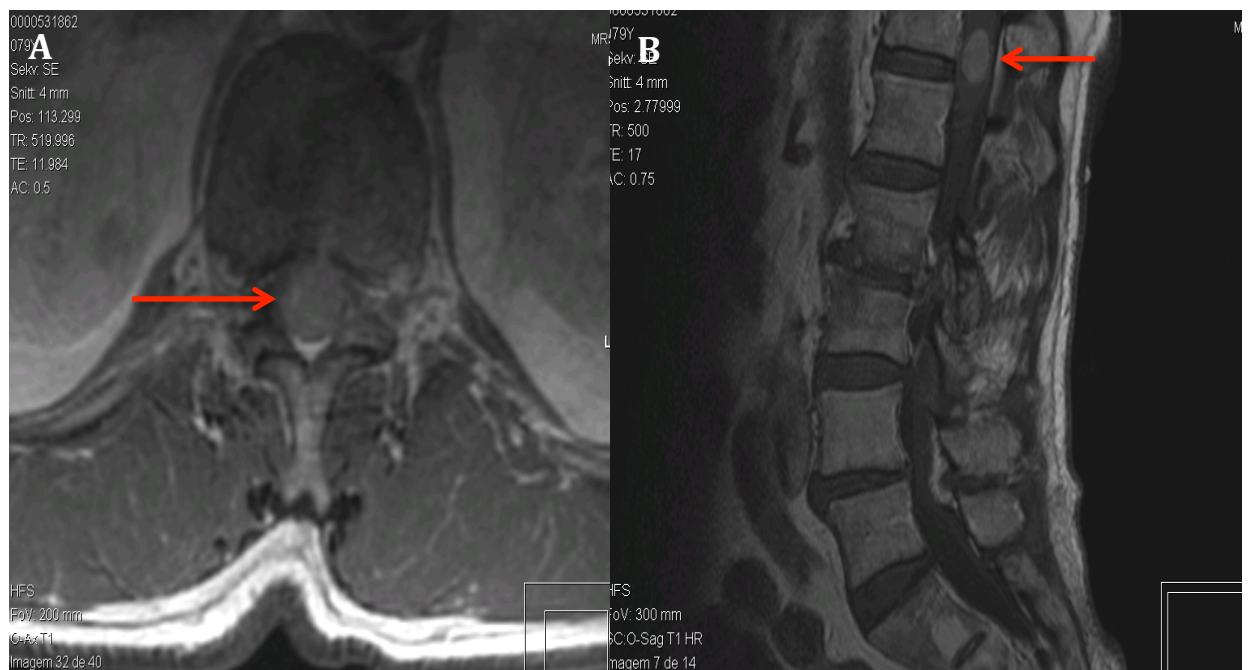


Imagem 4. A) Ressonância magnética corte axial T1; **B)** Ressonância magnética corte sagital T1 (Agosto 2012)

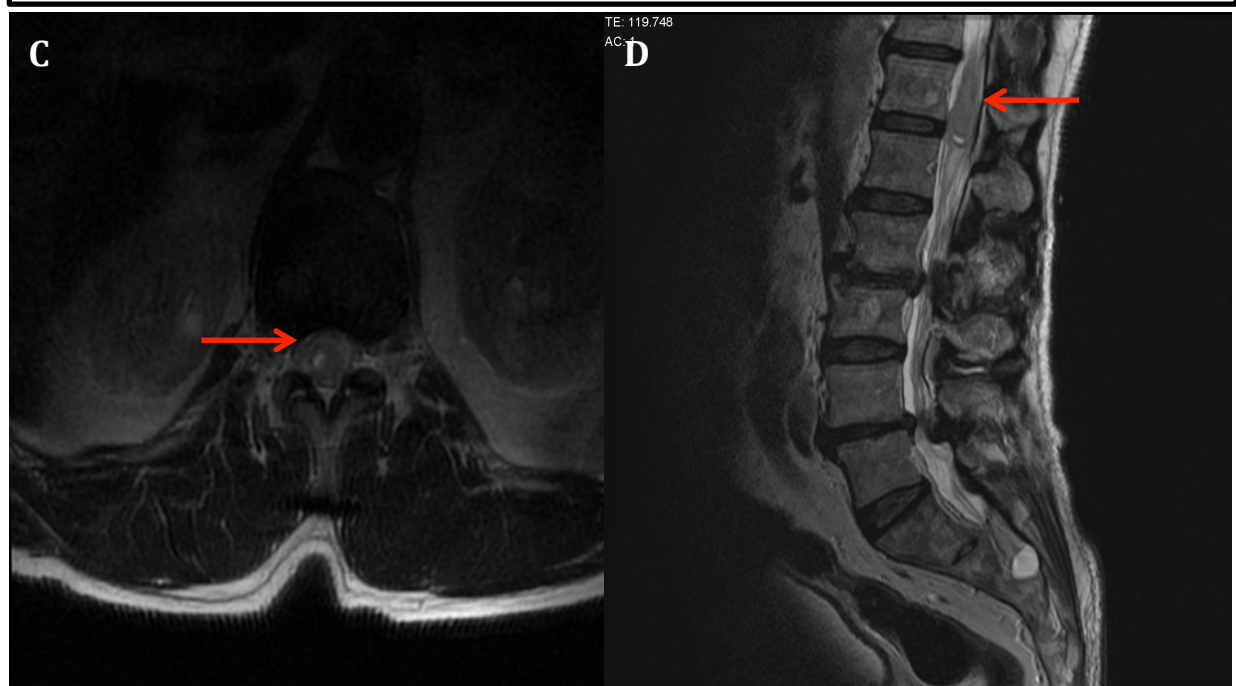


Imagem 5. C) Ressonância magnética corte axial T2; **D)** Ressonância magnética corte sagital T2 (Agosto 2012)

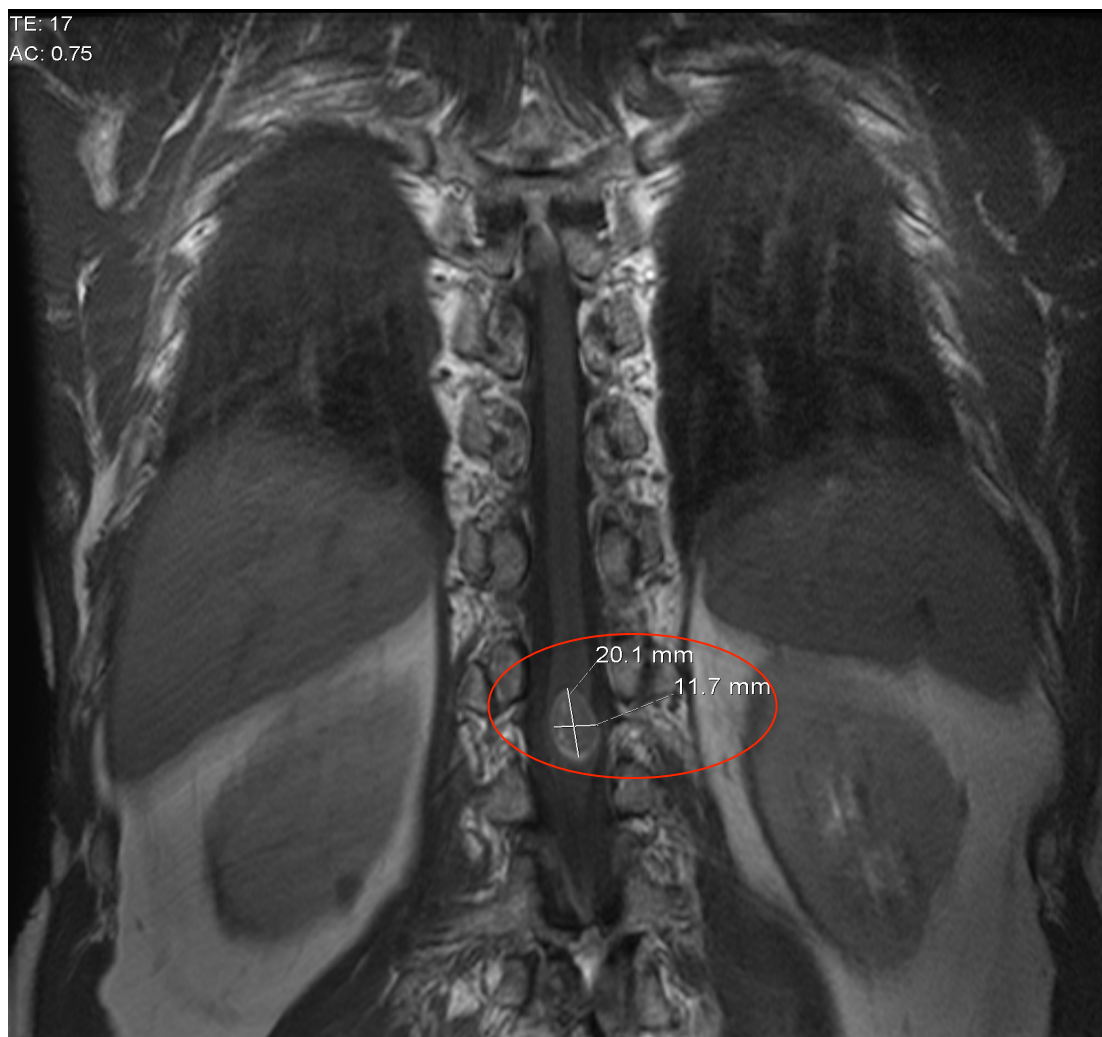


Imagem 6. Ressonância magnética corte sagital T1 mostrando LOE (Agosto 2012)

Após reunião multidisciplinar, considerando o quadro radicular ligeiro e a probabilidade significativa de agravamento neurológico pós-operatório, foi decidido contemporizar a intervenção até evolução clínica mais significativa, tendo sido proposto tratamento sintomático e vigilância em ambulatório.

Em 26/09/2012 o doente foi reavaliado por agravamento do seu estado clínico com queixas de desequilíbrio na marcha e diminuição da força do pé esquerdo com consequente claudicação. Objetivamente, verificou-se evolução clínica com **síndrome do cone medular** com sinais sensitivos e motores radiculares L5

esquerdos (*hipostesia e déficit motor grau 4/5 na dorsiflexão do pé esquerdo*), sensitivos sagrados (*hipoestesia “em sela” de todos os dermatômos sagrados*), e ligeira retenção urinária com poliaquiúria consequente.



Imagem 7. C) Ressonância magnética em corte sagital (STIR) mostrando aumento da LOE do cone medular (27 de Setembro 2012)

Assumida a indicação cirúrgica urgente, o doente foi submetido a exérese tumoral intramedular subtotal (limitada pela alteração dos potenciais evocados da monitorização eletrofisiológica). O exame histológico mostrou “células de núcleos grandes, hipercromáticos, nucleolados e por vezes de disposição excêntrica, com citoplasmas muito abundantes e pigmentos em alguns destes”

(*imagem 8*) e ainda "algumas mitoses atípicas, positividade focal para GFAP (*imagem 9*), positividade de algumas células para o HMB45 (*imagem 10*) e difusa para a proteína S100". O estudo para as citoqueratinas e cadeias leves foi negativo. Foi novamente considerado pela anatomopatologia o diagnóstico de ***metástase de melanoma***.

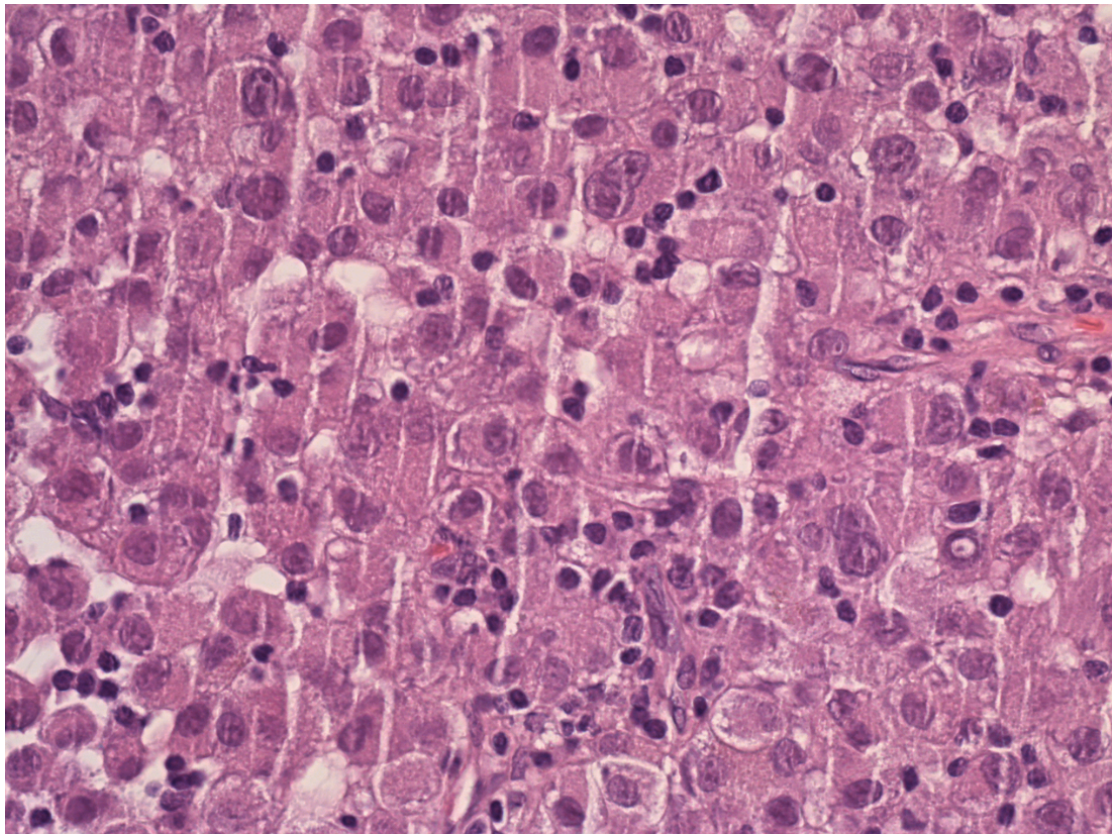


Imagem 8. Células com núcleos grandes e hipercromático e com citoplasmas abundantes (*Hematoxilina e eosina x400*)

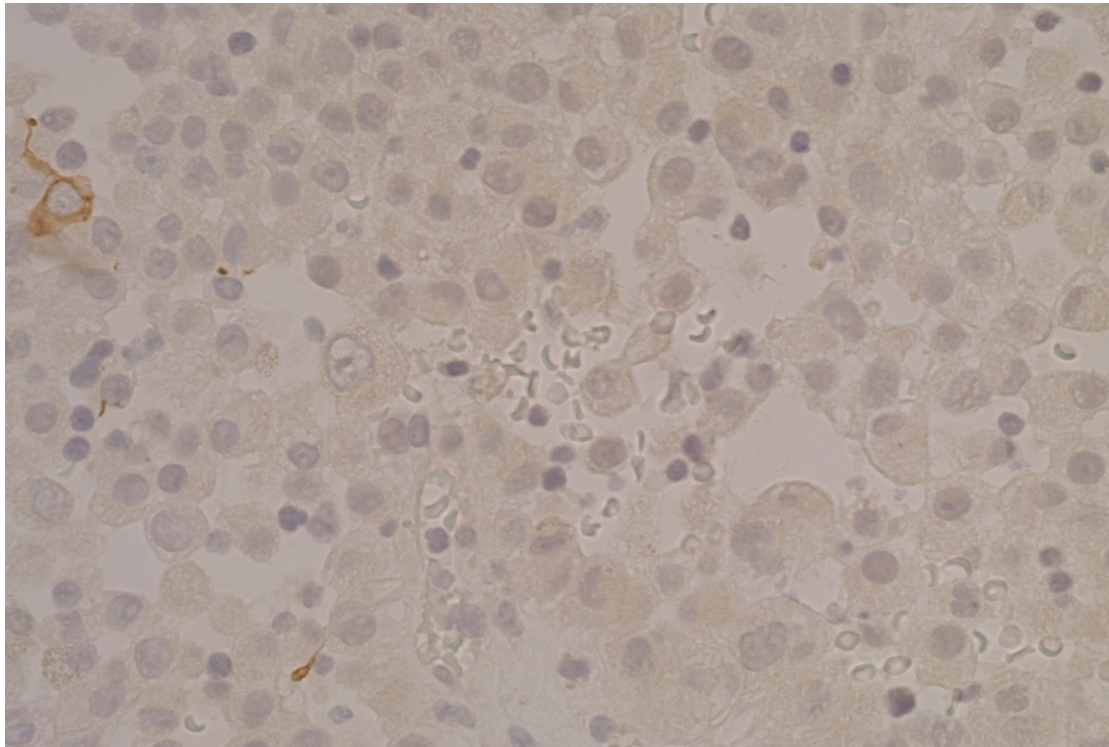


Imagem 9. A coloração imunohistoquímica revelou positividade focal GFAP (x400)

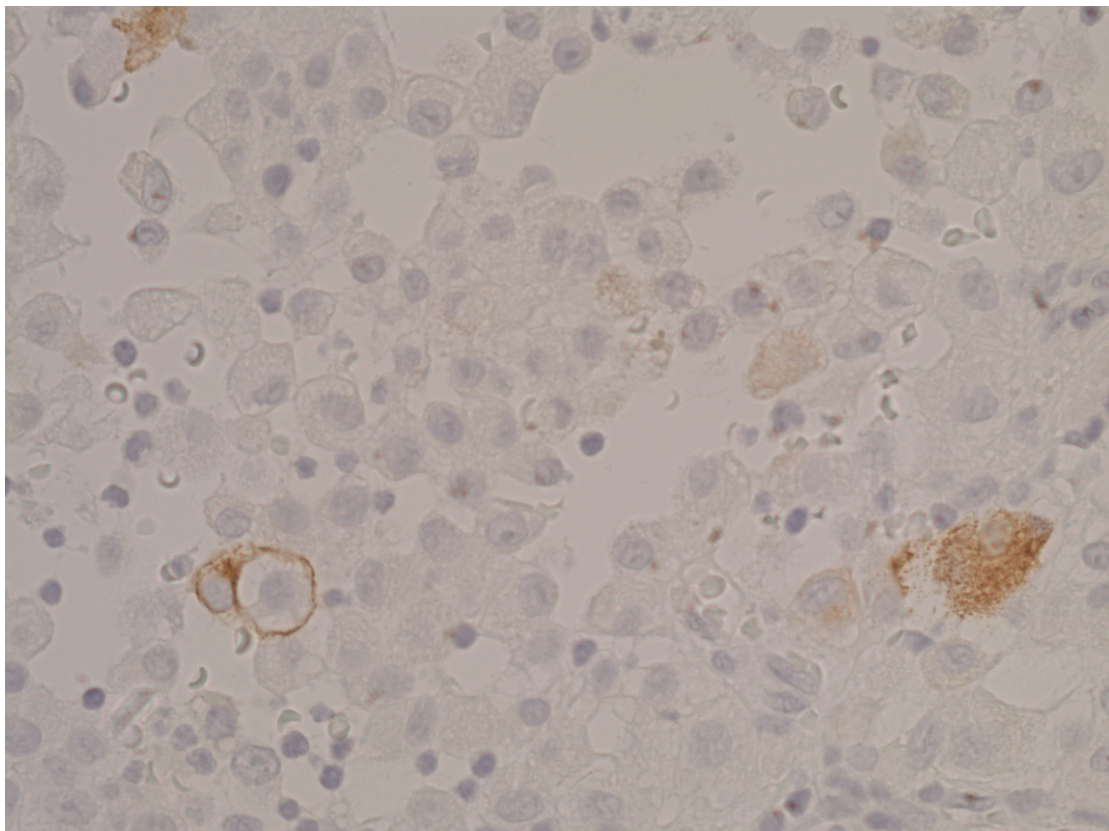


Imagem 10. A coloração imunohistoquímica revelou positividade algumas células HMB45 (x400)

Com um pós-operatório sem intercorrências e reabilitação fisiátrica, o doente apresentou recuperação completa do déficit motor inicial na extensão do pé esquerdo (S1) e melhoria do déficit da dorsiflexão do pé (L5), presença de todos os ROTs, RCPs em flexão e apenas uma discreta hipostesia em S1 esquerdo e S4 e S5 bilateralmente. Também a marcha era autônoma e não claudicante.

Foi discutido em reunião multidisciplinar com a oncologia e decidido realizar tratamento complementar com RT do neuro-eixo.

Cerca de 3 meses após a intervenção cirúrgica o doente deu início a um quadro confusional agudo. Foi realizada TC-CE, que revelou a presença de 14 LOE, sugestivas de metástases cerebrais.

Perante este diagnóstico e evolução clínica, com agravamento progressivo muito rápido, o doente e seus familiares diretos recusaram investigação ou tratamento subsequentes, vindo o doente a falecer cerca de 1 mês após este diagnóstico.

Discussão

Em quase todos os casos descritos até hoje na literatura, os doentes com schwannoma melanocítico (SM) foram reconhecidamente e erroneamente inicialmente diagnosticados com **melanoma primário** ou **metastático**⁽⁵⁾, sendo este, portanto, o seu principal diagnóstico diferencial.

Neste *case report*, os diversos exames anatomopatológicos obtidos das diferentes peças cirúrgicas sugeriram também quase sempre o diagnóstico de metástase de melanoma como o mais provável.

Por esta razão, será dada maior relevância ao diagnóstico diferencial entre SM e MM.

O diagnóstico histológico de MM baseia-se na ponderação do somatório de um conjunto de critérios histológicos utilizados em grupo e, tal como se verifica com os outros tumores melanocíticos, a coloração clássica por hematoxilina e eosina permite a sua caracterização citológica e arquitetural.

O MM caracteriza-se pela positividade para S100, HMB-45, Melan-A, Tirosinase, CD-117, entre outros e não existe nenhum marcador isolado que seja concomitantemente 100% sensível e 100% específico para proliferação melanocítica (e muito menos para proliferação melanocítica maligna), sendo necessário efetuar sempre um painel com vários marcadores que, tal como se pode ver na *Tabela I (características de alguns marcadores de diferenciação melanocítica*⁽¹⁸⁾), apresentam individualmente positividade para uma ampla variedade de tumores.

Tabela I - Características de alguns marcadores de diferenciação melanocítica⁽¹⁸⁾

MARCADOR	CC	CÉLULAS MARCADAS	TUMORES MARCADOS
S100	N+C	Melanócitos, adipócitos, glândulas écrinas e apócrinas, células de Langerhans, células gliais e de Schwann, condrócitos, células mioepiteliais, células reticulares do gânglio linfático, macrófagos.	MM, sarcoma de células claras, schwannoma (negativo em 40-50% dos S. malignos), ⁸⁹ histiocitose de células de Langerhans, astroglioma, tumor de células granulosas, cordoma, epidendimoma, mioepitelioma, tumores dos anexos cutâneos, tumores salivares, condroma e condrossarcoma, lipoma e lipossarcoma, sarcomas histiocíticos, e alguns carcinomas (p.e., mama, ovário, endométrio, tiróide).
HMB-45	C	Melanócitos fetais e alguns melanócitos normais superficiais do adulto, pigmento do epitélio retiniano. Melanófagos também podem ser positivos.	MM (epitelióide), sarcoma de células claras, PEComa, tumores associados com a tuberoze esclerosa e schwannoma melanocítico.
Melan-A (MART-1)	C	Melanócitos da pele, úvea e retina. Melan-A é também positivo no córtex supra-renal, células ováricas da granulosa e da teca, células de Leydig. Negativo nos melanófagos.	MM (raro nos MM de células fusiformes e nos MMD). Micrometástases ganglionares de MM. PEComas. Tumores do córtex supra-renal, de células de Leydig e de células granulosas.
Tirosinase	C	Enzima envolvida nos estádios iniciais da biosíntese de melanina sendo por isto positiva nas células com diferenciação melanocítica. Células névicas são fortemente positivas na junção dermo-epidérmica, diminuindo a intensidade da marcação quando caminhamos para a profundidade.	84% dos MM metastáticos. Padrão homogêneo nos estádios precoces de 94% dos MM. Negativo na maioria dos MMD.
MITF	N	Proteína ligada ao ADN que regula a transcrição dos genes envolvidos na síntese de melanina, como a tirosinase. Quatro isoformas humanas: A e B (retina, cancro do colo do útero e MM), H (retina e cancro do colo do útero, mas negativa nos MM) e M (positiva só nas células de MM).	Positiva nos nevos, em 76% dos MM e em 88% dos MM metastizados. Entre 3 e 55% dos MMD em relação com o tamanho do tumor ^{90,91} PEComas. Outros tumores com diferenciação melanocítica: schwannoma melanocítico, nevo azul celular e sarcoma de células claras.
C-KIT (CD117)	C, M	Mastócitos, melanócitos intraepidérmicos, 4% das células mononucleares da medula óssea.	Alguns MM, GIST (+) versus leiomiomas (-) e schwannomas (-), Mastocitose. LMA (mais de 50%) e LMC nas crises blásticas mielóides.
P75-NGFR	C	Nervos cutâneos.	Tumores com diferenciação para a bainha nervosa: 100% dos MMD, 60% dos MM epitelióides. Schwannoma.

Ac, anticorpo; Ag, antígeno; C, citoplasma; CC, componente celular; GIST, tumor do estroma gastrointestinal; LMA, leucemia mielóide aguda; LMC, leucemia mielóide crônica; M, membrana celular; N, núcleo; PEComa, tumor da célula epitelióide perivascular.

Objetivamente, importa questionar a probabilidade de uma suposta metástase de melanoma, como a que foi sugerida em 1982, evoluir de forma virtualmente benigna durante quase 30 anos, quando a sua taxa de sobrevida aos 5-10 anos é geralmente inferior a 10%^(19,20).

Embora se possa verificar, principalmente no melanoma maligno desmoplásico, algumas evoluções clínicas de pior prognóstico, como por exemplo a satelitose (presença de focos tumorais isolados do tumor principal a menos de 5cm da lesão primária)^(21,22), o neurotropismo (células tumorais malignas no espaço peri ou intraneural) e a extensão ao longo de nervos cranianos periféricos^(21,22), facto é que a metastização intramedular de melanoma é extremamente rara, tendo sido descritos até hoje apenas cerca de 10 casos⁽²³⁾, o que torna este diagnóstico, neste contexto, ainda mais improvável.

Tanto o MM primário como o MM metastático apresentam habitualmente características nucleares de malignidade, necrose, figuras mitóticas e um alto índice de proliferação. Ou seja, ao contrário da maioria dos SM, quase todos os melanomas são citologicamente malignos⁽⁵⁾.

Também o *pseudomelanoma* e o *falso sarcoma de células claras* correspondem muitas vezes a SM não identificados anatomopatologicamente⁽⁶⁾.

Outras lesões melanocíticas que constituem um importante diagnóstico diferencial com o SM (**melanocitoma leptomeníngeo** e **nevo celular azul**) expressam na sua generalidade a proteína S-100 (que pode ser explicado pela sua origem na crista neural) bem como um ou mais marcadores melanocíticos.

Embora a coloração de componentes da membrana basal possa ser útil para distinguir os tumores com diferenciação schwannica dos que apresentam diferenciação melanocítica (*Tabela II*), foi verificada uma sobreposição nestes padrões de coloração, o que pode dificultar a sua interpretação⁽²⁴⁾.

Em 2010, Kusters-Vandeveldet et al.⁽²⁵⁾ publicaram uma revisão extensa sobre a diferenciação entre SM e outras lesões melanocíticas pigmentadas, nomeadamente o schwannoma convencional, o melanocitoma leptomeníngeo e o nevo celular azul (*Tabela II*)⁽²⁵⁾, sublinhando que a sua distinção pode, efetivamente, ser difícil.

Integrando todas as informações relatadas na apresentação do caso clínico, é assumido, para efeitos de discussão, estarmos perante um caso de ***schwannoma melanocítico***.

Os schwannomas são tumores benignos das bainhas dos nervos periféricos, que apresentam células de Schwann com diferenciação avançada. São o tipo de tumor dos nervos periféricos mais comum em adultos⁽²⁶⁾.

Os SM apresentam a ultraestrutura e imunofenótipo de células de Schwann, no entanto possuem melanossomas em diferentes estadios de maturação, constituindo uma variante rara de schwannoma. Algumas teorias que explicam as propriedades produtoras de melanina destas células incluem a diferenciação neoplásica de células da **crista neural** em células de Schwann com propriedades melanogénicas e a transformação melanocítica de células de Schwann previamente normais⁽²⁷⁾.

Tabela II – Critérios morfológicos e histopatológico utilizados para classificação (Kusters-Vandeveld et al., adaptada⁽²⁵⁾)

	Schwannoma convencional ^a	Schwannoma Melanocítico ^{a,b}	Melanocitoma leptomeníngeo ^c	Nevo celular azul ^b
Localização	Maioria fora do SNC, mais comum na pele e TSC	Em proximidade com o eixo neural ou perifericamente (TSC, pele, etc.)	Principalmente aos níveis espinal cervical e torácico, por vezes fossa posterior	Pele (principalmente derme); frequentemente nádegas ou região sacrococcígea
Origem	Bainha nervosa (células Schwann)	Bainha nervosa (células Schwann)	Melanócito da leptomeninge	Melanócito da derme
Padrão crescimento, margem	Circunscrito, encapsulado	Circunscrito, frequentemente encapsulado	Circunscrito, não encapsulado	Não encapsulado
Pigmentação melânica	Ausente	Variável, frequentemente bastante pigmentado	Variável, frequentemente bastante pigmentado; raramente pode estar ausente	Variável, raramente pode estar ausente
Corpos psamomatosos e/ou gordura	Ausentes	Presente na sua forma psamomatosa	Ausentes	Ausentes
Características schwannicas ^d	Presentes	Menos pronunciadas do que no convencional	Ausentes	Podem estar presentes
Fenótipo celular	fusiforme	Fusiforme, epitelióide	Fusiforme, epitelióide	Fusiforme, ovoide, dendritico (bifásico)
Atipia nuclear	Geralmente ausente	Geralmente ligeira*;	Geralmente ausente	Variável;
S-100	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
HMB-45 e/ou Melan-A	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo
Coloração membrana basal	Padrão pericelular	Padrão pericelular ou bifásico	Padrão em ninho	Padrão em ninho

SNC: sistema nervoso central; TSC: tecido subcutâneo

*atipia nuclear proeminente com aumento da atividade mitótica e necrose indica comportamento agressivo

^aBaseado em critérios WHO¹; ^bBaseado em critérios descritos por Mooi⁽²⁸⁾; ^cBaseado em critérios descritos por Brat et al.⁽²⁹⁾; ^dEspec. padrão Antoni A e B, corpos Verocay e macrófagos *lipid-laden*

Neste *case report* interessa destacar que a presença do nevo congénito gigante no mesmo local de aparecimento dos nódulos subcutâneos não deve ser considerada uma mera coincidência. Os nevos melanocíticos gigantes estão, na verdade, relacionados com a crista neural⁽³⁰⁾, que é derivada do neuroepitélio e percursora de mais de 50 tipos celulares, incluindo células nervosas ganglionares e células de Schwann, entre outras. Pode, portanto, encontrar-se nos nevos melanocíticos cutâneos uma grande variedade de células⁽³⁰⁾ e não é de estranhar que a histologia das peças cirúrgicas tenha revelado a presença de “troncos nervosos de espessura variável sem características de malignidade e presença de células schwannicas sem atipia e com pigmento melânico, integráveis no diagnóstico de neurocristoma”.

O SM ocorre tipicamente nos nervos espinais e nos gânglios. Foram até à data descritos na literatura apenas cerca de 80 casos ⁽⁵⁾.

Este tumor pode ainda ser genericamente dividido em 2 tipos: schwannoma melanocítico não psamomatoso (SMNP) ou esporádico e schwannoma melanocítico psamomatoso⁽³¹⁾ (SMP), sendo a presença de corpos psamomatosos característica desta última variante de SM.

O SMP ocorre mais frequentemente nos nervos autonómicos e nos órgãos viscerais, nomeadamente o trato gastrointestinal e o coração. A distinção entre SMNP e SMP é de extrema importância, já que cerca de 50% dos SMP estão associados ao complexo de Carney, uma síndrome autossómica dominante que inclui alterações da pigmentação cutânea, mixomas, hiperatividade endócrina (doença nodular primária do córtex suprarrenal com ou sem síndrome de Cushing, tumores testiculares e/ou adenomas hipofisários com gigantismo ou

acromegalia)⁽³²⁾ e schwannomas. Cerca de 20% destes doentes apresentam lesões múltiplas.

O doente nunca apresentou características clínicas compatíveis com o diagnóstico de complexo de Carney, e nos diversos exames histológicos nunca foi relatada a presença de corpos psamomatosos. Embora tenham sido requisitados alguns exames complementares para excluir este diagnóstico, o doente nunca os chegou a realizar. Foi assim assumido que neste caso específico se tratava de um SMNP.

O comportamento biológico do SM pode ser imprevisível. Zhang et al.⁽⁵⁾, num estudo de 12 casos de SM, expõem a variabilidade da sua apresentação clínica (*Tabela III*)⁽⁵⁾.

Não é evidente qualquer correlação entre a idade, o sexo, e a localização primária do tumor. Também é variável a evolução clínica pré-operatória e após o tratamento.

Perante o exíguo número de casos de SM descritos na literatura, é compreensível que se trate de um tumor ainda pobremente caracterizado e definido. De facto, o SM foi descrito como uma neoplasia de características intermédias entre o schwannoma e o melanoma maligno⁽⁶⁾.

Tabela III – Características de 12 pacientes com SM (Zhang et al., adaptada⁽⁵⁾)

Caso nº	Idade (anos)	Sexo	Sintomas	Local primário	Tamanho do tumor (cm)	Duração pré-operatória (meses)	Tratamento	Evolução
1	32	M	Dor dorsal e ciática	Raiz nervosa L1 esq	6,0	12	Exérese larga e RT	VSED
2	11	M	Cefaleias e vômitos	Aderência ao nervo oculomotor	4,5	7	Exérese incompleta e RT	VSED
3	55	M	Dor abdominal	Omento maior	12,0	14	Exérese completa	VSED
4	92	M	Tumefacção abdominal inferior	TSC da parede abdominal inferior	1,0	72	Exérese completa	VSED
5	35	F	Dor cervical, défices motor e sensitivos esquerdos	Raiz nervosa C2-3 esq	2,3	9	Exérese incompleta e RT	Recorre após 2 anos, metast. óssea e gg, morte após 5 anos
6	26	M	Dor dorsal	Raiz nervosa S4 dir	3,2	24	Exérese completa	
7	43	M	Dor dorsal	Raiz nervosa T9	2,0	48	Exérese completa	ND
8	41	F	Tumefacção lombar	TSC lombar esquerdo	5.4	36	Exérese local seguida de exérese larga e RT	VSED
9	31	M	Dor abdominal	Mesentério do intestino delgado	7,8	9	Exérese completa	ND
10	29	F	Tumefacção no ombro direito	TSC do ombro direito	3,2	36	Exérese larga	VSED
11	40	F	Dor dorsal	Raiz nervosa L4	1,9	18	Exérese completa e RT	Recorre após 4 anos no local primário
12	51	M	Dispneia de agravamento progressivo	Mediastino antero-superior	14,0	6	Exérese completa	VSED

ND: não disponível; RT: radioterapia TSC: tecido subcutâneo VSED: vivo e sem evidência de doença;

Macroscopicamente, os SM são tumores bem circunscritos e por vezes capsulados, sendo que 20% são múltiplos⁽⁵⁾. Têm uma aparência redonda ou ovoide de cor cinzenta escura ou preta. À microscopia ótica apresentam pigmentação melânica intracitoplasmática variável porém geralmente intensa apresentando, por isso, positividade para Fontana-Masson. As células tumorais, dispostas de forma laminar e fascicular, apresentam fenótipos fusiformes ou epitelioides, núcleo hipercromático e nucléolos proeminentes⁽³³⁾. O citoplasma é geralmente abundante e por vezes eosinofílico. Habitualmente não se verifica pleomorfismo marcado, necrose ou invasão das estruturas adjacentes⁽³⁴⁾.

Todas estas características podem representar fatores confundidores no diagnóstico diferencial entre SM e MM.

Assim, devem ser pesquisadas características típicas de células de Schwann, tais como os limites citoplasmáticos mal delineados e frequentes pseudoinclusões nucleares, bem como raras mitoses e o arranjo lobular ou fascicular a nível celular⁽⁵⁾. Acrescentando às características citológicas acima descritas, o SMP caracteriza-se pela presença de corpos psamomatosos, sendo que 60% destes apresentam vacúolos citoplasmáticos⁽⁵⁾. Imunohistoquimicamente, apresentam geralmente positividade para a proteína S-100, Vimentina, Leu-7, Calretinina, HMB-45 e Melan-A. A marcação positiva destes dois últimos anticorpos é um achado inesperado pelo facto de serem relativamente específicos e valiosos no diagnóstico de melanomas malignos⁽⁵⁾. Estes tumores apresentam ainda negatividade para CK e EMA, embora possam por vezes apresentar positividade focal para GFAP.

A localização intramedular, como a que é apresentada neste caso, é bastante rara nos schwannomas. A aparência melanótica do schwannoma intramedular descrito é, também ela, rara, e envolve a deposição citoplasmática de melanina a partir de melanossomas funcionais.

De acordo com a revisão bibliográfica efetuada, até ao ano de 2012 foram apenas relatados 7 casos de **schwannoma melanocítico intramedular** (SMI) (Tabela IV).⁽³⁵⁻⁴¹⁾

Tabela IV – Sumário de casos relatados de schwannoma melanocítico intramedular (adaptada⁽⁴¹⁾)

#1	Homem de 68 anos com um SMI localizado entre a extremidade caudal da medula e C3. Foi realizada ressecção total mas não foi registado o <i>follow-up</i> ⁽³⁵⁾
#2	Mulher de 72 anos com um SMI localizado em C4-6. A lesão foi parcialmente ressecada e a paciente recuperou funcionalmente ⁽³⁶⁾
#3	Mulher de 63 anos com um SMI localizado em C7-T1. Foi realizada biópsia de agulha fina para diagnóstico mas a sua evolução não foi registada ⁽³⁷⁾
#4	Mulher de 44 anos com um SMI localizado em T2-T3. Foi realizada ressecção total e a paciente recuperou apenas parcialmente neurologicamente ⁽³⁸⁾
#5	Homem de 35 anos com um SMI localizado em C4-C5. Foi realizada ressecção total com recuperação neurológica parcial. Verificou-se recorrência após quatro anos pela qual foi tratado com cirurgia, radiação e quimioterapia ⁽³⁹⁾
#6	Mulher de 56 anos com um SMI no cone medular. Foi realizada ressecção e a paciente apresentou melhorias neurológicas ⁽⁴⁰⁾
#7	Mulher de 62 anos com um SMI em T11. Foi realizada ressecção total e a paciente apresentava-se funcional com ligeiros deficits neurológicos dez meses depois. Não houve recorrência ⁽⁴¹⁾

Foram propostas diversas explicações para a localização incomum do SM no SNC (Tabela V).⁽⁴¹⁾

Tabela V – Etiologias propostas do schwannoma melanocítico intramedular(adaptada⁽⁴¹⁾)

1)	Fibras nervosas espinais intramedulares podem ocorrer ocasionalmente, deslocando as células de Schwann centralmente durante a embriogénese ^(42,43)
2)	Feixes perivasculares de nervos periféricos são um achado habitual e podem deslocar as células de Schwann para dentro da medula ^(39,44)
3)	Extensão neoplásica de células de Schwann através do local de inserção da raiz dorsal ^(39,44)
4)	Diferenciação neoplásica de células neuroectodérmicas na pia para originar schwannoma melanocítico intramedular ^(39,44)
5)	Migração desordenada de células da crista neural durante o encerramento do tubo neural ⁽³⁶⁾

Neste doente, excluindo à priori uma etiologia embriogénica e sendo pouco provável uma extensão neoplásica direta quer para a raiz dorsal quer para a pia, torna-se mais plausível a ocorrência de extensão hematogénea das células de Schwann para a medula através dos feixes perivasculares de nervos periféricos.

O diagnóstico diferencial entre MM metastático e SM intramedular torna-se difícil pelo facto de muitos marcadores serem comuns ao MM (em particular o metastático), e ao SM.

O MM diferencia-se facilmente do SMP pela presença de corpos psamomatosos nesta última entidade. Também pode ser distintivo o seu aspeto celular dentrítico e a rara formação de membrana basal.

Por outro lado, o limiar entre SMNP e MM não está tão bem definido histologicamente.

Também a imunohistoquímica tem pouca utilidade na distinção entre o SM e o MM, devido aos seus perfis imunológicos semelhantes⁽⁵⁾, tais como a positividade para S100, HMB-45, Melan-A e CD117.

Em concordância com todos os casos descritos na literatura, nenhum dos marcadores imunohistoquímicos efetuados revelou ser útil na diferenciação entre SM e MM.

Todavia, importa salientar que o comportamento clínico e o prognóstico do SM e do MM são diferentes.

O SM tem uma evolução lenta, que é consistente com o seu baixo índice proliferativo, contrariamente ao que acontece com o MM. No nosso doente, verificou-se uma evolução temporal de cerca de 30 anos desde a primeira manifestação até à invasão intramedular.

Embora um “resultado inespecífico de malignidade” tenha sido revelado pela anatomopatologia em 2009, com características comuns a tumores malignos, nomeadamente a presença de células neoplásicas abundantes, a eosinofilia proeminente, os núcleos grandes e hipercromáticos, é importante ter em consideração que estas características são todas inerentes ao SM e foram também descritas na grande maioria dos casos publicados de SM que tiveram um curso benigno. Em acréscimo, a presença histológica, em 2009, de “algumas mitoses atípicas” e a ausência de referência a achados necróticos também apoiam o facto de se tratar de um tumor de baixo índice proliferativo, ou seja, citologicamente benigno, como é o SM.

No entanto, em cerca de 10-25% dos casos descritos na literatura⁽¹⁵⁾, verificou-se metastização, por vezes até na ausência de características histológicas sugestivas de comportamento agressivo^(3,17).

Como se verifica na Tabela III e segundo a literatura, observam-se dois fenótipos distintos para o SM, um benigno e outro maligno, sendo que este último pode apresentar uma evolução agressiva e fulminante na presença de invasão intramedular semelhante à que foi observada no nosso doente.

A RM efetuada em Agosto de 2012, aquando do aparecimento da sintomatologia neurológica em consequência de uma LOE intramedular centrada ao cone medular, revelou ser um fator importante na decisão de assumir o diagnóstico integrado de SM. As características da RM dependem em grande parte dos radicais livres paramagnéticos na melanina⁽⁴¹⁾. Por esta razão, os tumores melanocíticos são classicamente hiperintensos em T1 e hipointensos em T2⁽⁴¹⁾. Este seria, portanto, o padrão a esperar num melanoma melanocítico. Em contrapartida, os SM, ao contrário de outras lesões pigmentadas, são hipo a isointensos em T1 e iso a hiperintensos em T2⁽⁴⁵⁾. Em consonância com esta descrição na literatura, a RM lombo-sagrada realizada demonstrou isointensidade em T1 e T2.

Assim, uma correta diferenciação entre SM e melanoma primário ou metastático é importante, pois tem relevância terapêutica e prognóstica óbvias.

Neste *case report* teria sido importante a coloração da laminina e do colagénio tipo IV. Estudos recentes têm revelado que a coloração tanto da laminina como do colagénio tipo IV, devido à formação de uma rede destes componentes da membrana basal à volta das células tumorais (padrão pericelular) é particularmente valiosa e pode, inclusivamente, exceder a utilidade da microscopia eletrónica na distinção entre MM e SM.

Teria, também, sido relevante a avaliação ultraestrutural por microscopia eletrónica. As características ultraestruturais visíveis na microscopia electrónica podem ser uma ajuda preciosa na identificação das formas alongadas das células tumorais, das membranas basais duplas ou múltiplas e do alto conteúdo de glicogénio no SM, bem como de características remanescentes de schwannoma comum. Para além destas características schwannicas típicas, melanossomas conspícuos em vários estadios de maturação, geralmente estadios II e IV, podem ser facilmente encontrados no citoplasma das células tumorais⁽⁵⁾.

Sempre que possível, a exérese total da lesão e um seguimento clínico cuidadoso devem ser realizados para qualquer SM, independentemente da localização do tumor.

No doente deste *case report*, apenas foi possível a exérese subtotal da LOE devido à diminuição dos potenciais eletrofisiológicos durante a cirurgia, cuja progressão acarretaria morbilidade neurológica acrescida, que se entendeu evitar.

Face à exérese subtotal, às características histológicas de malignidade e ao potencial de disseminação pelas vias de LCR, foi decidido completar a terapêutica com radioterapia.

É ainda pouco claro se o SM deve ser tratado apenas com ressecção cirúrgica e com RT adjuvante⁽⁶⁾. O uso do Imatinib está em fase de ensaios clínicos para o tratamento do MM, e poderá ser no futuro considerado como agente experimental nos casos de SM com alta expressão de CD117⁽²²⁾.

De acordo com vários autores, a maioria dos SM tem comportamento benigno e são passíveis de tratamento com excisão local completa apenas.

Conclusão

Histologicamente, o SM é uma variante rara de schwannoma constituído por células produtoras de melanina com características ultraestruturais de células schwannicas. O SM é uma entidade clinicopatológica, na qual a expressão histopatológica pode sugerir o diagnóstico ao evidenciar algumas características imunohistoquímicas diferenciadoras, mas as correlações clínica e imagiológicas, embora ainda pouco claras, são de suma importância.

A confirmação diagnóstica de SM é igualmente importante para a seleção de doentes que deverão ser investigados por suspeita de complexo de Carney.

A grande maioria dos SM surge em proximidade com as raízes nervosas, sugerindo a sua origem neurogénica.

O SM apresenta dois fenótipos distintos, sendo que a sua apresentação extramedular acarreta em geral um comportamento clínico benigno enquanto a sua apresentação intramedular implica, por norma, um prognóstico mais sombrio.

Deste modo, o seu comportamento clínico é heterogéneo e também não é facilmente previsível pelos meios histológicos convencionais. Assim, sempre que haja suspeita de SM, devem ser empregues todos os esforços para uma completa caracterização histopatológica, com particular ênfase, para além dos marcadores de diferenciação melanocítica, na coloração da membrana basal e na microscopia eletrónica. Todavia, são ainda necessários mais estudos citogenéticos e moleculares para uma melhor diferenciação entre SM e MM.

A RM é o método de eleição para a avaliação de lesões da medula espinal, constituindo a base do diagnóstico pré-operatório de SM⁽¹⁰⁾ intramedular. É importante o reconhecimento de que os SM, ao contrário das outras lesões melanocíticas, são hipo a isointensos em T1 e iso a hiperintensos em T2⁽⁴⁶⁾.

O objetivo primário do tratamento do SM deverá ser sempre a ressecção tumoral completa devido à possibilidade de recorrência e metastização. A utilidade da RT é questionável.

São necessários mais estudos para melhor caracterização da sua evolução natural, prognóstico e estratégias terapêuticas.

Referências Bibliográficas

1. Welling Leonardo C, Guirado Vinicius M. P, Tessari Marcelo, Felix Alexandre R, Zanellato Cristina. Spinal melanotic schwannomas. **Scientific Electronic Library Online - SciELO** – Brasil; 2012.
2. Scheithauer BW, Woodruff JM, Erlandson RA. Tumours of the peripheral nervous system. **Atlas of Tumor Pathology**. In: Rosai J., Sobin L.H., ed. Atlas of Tumor Pathology. Third Series, Fascicle 24, Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1999. p.177-218.
3. Carney JA. Psammomatous melanotic schwannoma. A distinctive, heritable tumor with special associations, including cardiac myxoma and the Cushing syndrome. **Am J Surg Pathol**. 1990; 14: 206-222.
4. Millar WG. Malignant melanotic tumor of ganglion cells arising from the thoracic sympathetic ganglion. **J Pathol**. 1932; 35: 351-357.
5. Zhang HY, Yang GH, Chen HJ, Wei B, Ke Q, Guo H, et al. Clinicopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of 13 cases of melanotic schwannoma. **Chin Med J (Engl)**. 2005; 118(17): 1451-61.
6. Tawk RG, Tan D, Mechtler L, Fenstermaker RA. Melanotic schwannoma with drop metastases to the caudal spine and high expression of CD117 (c-kit). **J Neurooncol**. 2005; 71(2): 151-156.
7. Mandybur TI. Melanotic nerve sheath tumors. **J Neurosurg**. 1974; 41(2): 187-192.
8. Assor D. A melanocytic tumor of the esophagus. **Cancer**. 1975; 35(5): 1438-1443.
9. De Cerchio L, Contratti F, Fraioli MF. Dorsal dumb-bell melanotic schwannoma operated on by posterior and anterior approach: case report and a review of the literature. **Eur Spine J**. 2006; 15 Suppl 5): 664-669.

10. Scheithauer BW, Louis DN, Hunter S, Woodruff JM, Antonescu CR (2007) Schwannoma. In: Louis DN, Oghaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (eds) **WHO classification of tumours of the central nervous system**, 4th edn. IARC, Lyon, pp 152-155.
11. Krausz T, Azzopardi JG, Pearse E. Malignant melanoma of the sympathetic chain: with a consideration of pigmented nerve sheath tumours. **Histopathology**. 1984; 8: 881-894.
12. Burns DK, Silva FG, Forde KA, Mount PM, Clark HB Primary melanocytic schwannoma of the stomach. Evidence of dual melanocytic and schwannian differentiation in an extra-axial site in a patient without neurofibromatosis. **Cancer**. 1983; 52:1432-1441.
13. Di Bella C, Declich P, Assi A et al. Melanotic schwannoma of the sympathetic ganglia: a histologic, immunohistochemical and ultrastructural study. **J Neurooncol**. 1997; 35:149-152.
14. Font RL, Truong. Melanotic schwannoma of soft tissues. Electron-microscopic observations and review of literature. **Am J Surg Pathol**. 1984; 8:129-138.
15. Kaehler KC, Russo PA, Katenkamp D et al. Melanocytic schwannoma of the cutaneous and subcutaneous tissues: three cases and a review of the literature. **Melanoma Res**. 2008; 18:438-442.
16. Mennemeyer RP, Hallman KO, Hammar SP, et al. Melanotic schwannoma. Clinical and ultrastructural studies of three cases with evidence of intracellular melanin synthesis. **Am J Surg Pathol**. 1979; 3:3-10.
17. Vallat-Decouvelaere AV, Wassef M, Lot G, et al. Spinal melanotic schwannoma: a tumour with poor prognosis. **Histopathology**. 1999; 35:558-566.
18. De Almeida, JLS. **Melanoma maligno – variedade desmoplásica** (dissertação). Lisboa: Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; 2009.

19. Solomon RA, Handler MS, Sedelli RV, Stein BM. Intramedullary melanotic schwannoma of the cervicomedullary junction. **Neurosurgery**. 1987; 20:36-8.
20. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. **J Clin Oncol**. 2001; 19:3635–3648.
21. Harrist TJ, Rigel DS, Day CL, Jr. et al. "Microscopic satellites" are more highly associated with regional lymph node metastases than is primary melanoma thickness. **Cancer**. 1984; 53:2183-7.
22. Leon P, Daly JM, Synnestvedt M, Schultz DJ, Elder DE, Clark WH, Jr. The prognostic implications of microscopic satellites in patients with clinical stage I melanoma. **Arch Surg**. 1991; 126:1461-8.
23. Ishii T1, Terao T, Komine K, Abe T. Intramedullary spinal cord metastases of malignant melanoma: an autopsy case report and review of the literature. **Clin Neuropathol**. 2010;29(5):334-40.
24. Carlson JA, Dickersin GR, Sober AJ, Barnhill RL. Desmoplastic neurotropic melanoma. A clinicopathologic analysis of 28 cases. **Cancer**. 1995; 75:478-494.
25. Kusters-Vandeveld HVN, van Engen-van Grunsven IACH, Kusters B, van Dijk MRCF, Groenen PJTA, Wesseling P, Blokx WAM. Improved discrimination of melanotic schwannoma from melanocytic lesions by combined morphological and GNAQ mutational analysis. **Acta Neuropathol**. 2010; 120:755-764.
26. Guha A, Bilbao J, Kline DG, Hudson AR. Tumors of the Peripheral Nervous System. Ch 147. **Youman's Neurological Surgery**. In: Youmans

JR, editor, 4th ed. Volume 4. W.B. Saunders Company. Philadelphia: 1996; p. 3175-3187.

27. Santaguida C, Sabbagh AJ, Guiot MC, Del Maestro RF. Aggressive intramedullary melanotic schwannoma: case report. *Neurosurgery*. 2004; 55:1430.

28. Mooi WJ, Krausz T Blue nevus and related lesions. In: Mooi WJ, Krausz T, editors. *Pathology of melanocytic disorders*, 2nd edn. Hodder Arnold, London; 2007. p. 143-150.

29. Brat DJ, Perry (2007) Melanocytic lesions. In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (eds) *WHO classification of tumours of the central nervous system*, 4th edn. IARC, Lyon, pp 181-183.

30. Isaacs H., Jr. *Tumors of the Fetus and Newborn*. Philadelphia: WB Saunders; 1997. pp. 114–9.

31. Bernd WS, James MW, Robert AE. Melanotic schwannoma. In Bernd WS, ed. *Atlas of tumor pathology: tumors of the peripheral nervous system*, 3rd. Washington: Armed Forces Institute of Pathology. 1999; 156-176.

32. Awtry EH, Colucci WS. Tumors and trauma of the heart. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 18ed, Chapter 240: 1979.

33. Marton, E, Feletti A, Orvieto E, Longatti P. Dumbbell-shaped C2 psammomatous melanotic malignant schwannoma. Case report and review of the literature. *J Neurosurg Spine*. 2007; 6:591-599.

34. Leong AS, Cooper K, Leong FJ. *Manual of diagnostic antibodies for immunohistology*. London: Greenwich Medical Media Limited, 2003.

35. Stratakis CA, Horvath A. In: pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. *Gene Reviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle;

1993-2003 Feb.

36. Solomon RA, Handler MS, Sedelli RV, Stein BM. Intramedullary melanótica schwannoma of the cervicomedullary junction. **Neurosurgery**. 1987; 20:36-8.

37. Marchese MJ, McDonald JV. Intramedullary melanótica schwannoma of the cervical spinal cord: report of a case. **Surg Neurol**. 1990; 33:353-5.

38. Sola-Perez J, Perez Guillermo M, Bas-Bernal A, et al. Melanocytic schwannoma: the cytologic aspect in fine-needle aspiration cytology (FNAC): report of a case located in the spinal cord. **Diagn Cytopathol**. 1994; 11:291-6.

39. Acciari N, Padovani R, Riccioni L. Intramedullary melanótica schwannoma. report of a case and review of the literature. **Br J Neurosurg**. 1999; 13:322-5.

40. Mouchaty H, Conti R, Buccoliero AM, Conti P. Intramedullary melanótica schwannoma of the conus medullaris: a case report. **Spinal Cord**. 2008; 46:703-6.

41. Hoover JM, Kumar R, Bledsoe JM, Giannini C, Krauss WE. Intramedullary melanotic schwannoma. **Rare Tumors**. 2012; volume 4:e3.

42. Hughes JT, Brownell B. Aberrant nerve fibers within the spinal cord. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**; 1963;26:528-34.

43. Koeppen AH, Ordinario AT, Barron KD: Aberrant intramedullary peripheral nerve fibers. **Arch Neurol**. 1968; 18:567-73.

44. Colosimo C, Cerase A, Denaro L, et al. Magnetic resonance imaging of

intramedullary spinal cord schwannomas. report of two cases and review of the literature. ***J Neurosurg***. 2003; 99:114-7.

45. Smith AB1, Rushing EJ, Smirniotopoulos JG. Pigmented lesions of the central nervous system: radiologic-pathologic correlation. ***Radiographics***. 2009; 29(5):1503-24.